

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

7

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

CARNIOL Meier

Né le 15 Décembre 1910, à Husi (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU CANCER PRIMITIF DES VOIES BILIAIRES INTRA-HÉPATIQUES

Président : M. M. VILLARET, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, Rue Cujas - PARIS (5^e)

1935



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

CARNIOL Meier

Né le 15 Décembre 1910, à Husi (Roumanie)

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU CANCER PRIMITIF DES VOIES
BILIAIRES INTRA-HÉPATIQUES**

Président : M. M. VILLARET, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, Rue Cujas - PARIS (5^e)

1935

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri) ..	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne.	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBE (Henri)	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS...	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
J. BEZANÇON	Hydrologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT ,	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE ...		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLE- RY - RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE

Faible témoignage de mon affection profonde et
de ma reconnaissance.

A LA MEMOIRE DE MON FRERE MENDEL

A MON FRERE LE DOCTEUR S. CARNIOL

A MA SŒUR, A MES BELLES-SŒURS

A MES FRERES

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. VILLARET

*Professeur d'hydrologie thérapeutique et de climatologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'hôpital Necker*

Hommage de notre reconnaissance respectueuse
pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la pré-
sidence de notre thèse.

A MON JURY DE THESE

A Monsieur le Professeur agrégé Pierre ABRAMI

qui nous a confié les documents nécessaires à la
composition de notre thèse

A Monsieur le Docteur Guy ALBOT

qui nous a aidé dans la rédaction de la partie
anatomo-pathologique.

A Monsieur le Docteur René FAUVERT

qui nous a inspiré ce travail et guidé de ses
conseils.

En témoignage de profonde reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Lille

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Paris

INTRODUCTION

Le cancer des voies biliaires intra-hépatiques est extrêmement rare.

Nous n'avons découvert dans la littérature qu'une observation de MM. CHABROL et WAITZ comparable à celle que nous rapportons.

A part cette rareté qui lui confère un caractère de curiosité, le cancer primitif des voies biliaires intra-hépatiques pose des problèmes anatomo-pathologiques intéressants, quant à son origine réelle.

C'est pour nous une bonne fortune d'avoir pu, grâce à l'obligeance de M. Guy ALBOT, pratiquer un examen anatomo-pathologique minutieux du cas que nous rapportons, et, la confrontation de ces constatations avec celles de MM. CHABROL et WAITZ, nous permet d'apporter une contribution à cette étude.

Mais nous voulons insister sur ce fait, que l'intérêt de notre observation n'est pas uniquement anatomique. En effet, l'étude de ce malade a posé, lors de la confrontation des constatations anatomiques et des résultats de l'examen clinique et des épreuves de perméabilité trans-

hépatique, le problème de la valeur d'un certain nombre de tests d'obstruction des voies biliaires.

Après avoir paru les infirmer, l'étude anatomo-pathologique est venue nous apporter une confirmation intéressante.

HISTORIQUE

La connaissance des tumeurs cancéreuses des voies biliaires est de date relativement récente.

C'est DURAND-FARDEL qui le premier, en 1840, publie avec deux cas de cancer de la vésicule, un cas de cancer de cholédoque.

Schuppel signale le premier le cancer du canal hépatique, en 1878, et il fait de cette portion des conduits biliaires, avec la partie inférieure du cholédoque, le siège d'élection de ces tumeurs malignes.

Depuis lors, les publications de nouveaux cas se font plus fréquentes : ROSENSTEIN, KRAUSE, DEETJEN, CLAISSE, LECENE et PAGNEZ, NIEMEYER, BRENNER, JOURDAN, Max HOWALD, Gérard SCHMITT en réunit onze cas.

MM. DEVIC et GALLAVARDIN en 1901 envisagent successivement tous les côtés de la question, d'après l'étude minutieuse et comparée de 55 observations.

Une étude récente est due à M. SALMON, et une statistique portant sur 53 cas de tumeurs des voies biliaires extra-hépatiques a été publiée par J.-M. MARSHALL en 1932.

Nous voyons donc que les cas de cancer des voies biliaires extra-hépatiques sont relativement fréquents et ont fait d'ailleurs l'objet de travaux assez nombreux.

Par contre, les cas de cancer des voies biliaires intra-hépatiques sont extrêmement rares, et nous n'avons

trouvé aucun fait comparable, en parcourant les travaux cités plus haut.

La seule observation analogue est celle de MM. CHABROL et WAITZ.

Même si quelques cas dans la littérature étrangère ont pu nous échapper, il se dégage toutefois de cette étude, la notion d'extrême rareté de l'affection.

OBSERVATIONS

Observation due à l'obligeance de M. le Professeur ABRAMI

L'histoire clinique de notre malade est simple : chez un homme de 65 ans, jusqu'alors bien portant, s'installe sans prodrome aucun, assez brusquement, un ictère qui fonce rapidement.

Quand on l'examine pour la première fois, huit jours après le début, on constate l'existence d'un ictère foncé jaune brun, des téguments et des muqueuses. Les urines, dont le volume oscille autour d'un litre, sont extrêmement colorées et mousseuses, et l'on y constate la présence de pigments biliaires en grande abondance.

Le syndrome de rétention saline est également net : traduit fonctionnellement par un prurit intense, objectivement par la présence abondante de sels biliaires dans les urines. Enfin les selles sont abondantes, blanches, complètement décolorées.

L'examen physique ajoute une constatation importante aux signes précédents : l'existence d'un gros foie, dont le bord inférieur, net, facilement palpable, dépasse le rebord costal de trois travers de doigt. La consistance du foie est ferme, sans être dure, et sa surface régulière. La vésicule n'est pas perçue. Aucune douleur dans la région hépatique et sous-hépatique, aucun point dou-

loureux vésiculaire ou pancréatico-cholédocien. La rate n'est pas perçue.

Le reste de l'examen est normal, à part quelques extrasystoles — T.A. à 12 1/2-8.

Par ailleurs, il n'existe pas de crise douloureuse franche, mais le sujet se plaint de quelques douleurs à type de tension douloureuse de l'hypocondre droit.

La température est à 38° à l'entrée du malade, elle descendra en lysis, en quelques jours jusqu'à 37°, pour se maintenir ensuite au-dessous de la normale entre 36°2 et 37°.

Différents examens sont pratiqués dans les jours qui suivent l'entrée du malade :

- l'urée sanguine est à 0,22;
- le temps de saignement varie de 2 à 3 minutes;
- le temps de coagulation de 19 à 35 minutes;
- le chiffre des globules rouges est un peu abaissé (4.340.000); celui des globules blancs un peu élevé à 11.000; avec une prédominance polynucléaire (80 % neutrophiles, 3 % éosinophiles, 2 % basophiles, 11 % monocytes, 4 % lymphocytes);
- le B.W. et Hecht négatifs dans le sang.

Le 5 avril, 14 jours après le début de l'ictère, est pratiquée une épreuve de diurèse provoquée, type Vaquez et Cottet (voir plus loin).

Elle est répétée le 17 avril au 26^e jour de l'ictère.

Du 5 au 25 avril, l'évolution est faite d'un double élément :

- l'ictère fonce progressivement, sans rémission aucune;

— l'état général s'altère très rapidement, comme en témoignent :

- la courbe du poids, qui passe en 5 jours de 45 kgs 500 à 43 kgs 800;
- la courbe des urines, dont le volume baisse progressivement de 1.000 cc. à 250 cc. par nyctémère;
- l'asthénie progressive du malade.

Devant un tel tableau, comportant d'une part un ictère par rétention, d'intensité régulièrement croissante, d'autre par une hépatomégalie du type cholostatique, nous pensions à une obstruction cholédocienne. En faveur de ce diagnostic, plaident aussi les résultats de l'épreuve de diurèse provoquée.

Au 14^e jour de l'ictère, on note, à vrai dire, une absence de réponse polyurique quantitative, mais la densité passe de 1.014 cc. à 1.006 cc.

Au 26^e jour, au contraire, la densité ne varie presque plus.

Nous en concluons qu'au 14^e jour la cellule hépatique n'est encore que médiocrement touchée, mais l'atteinte parenchymateuse est plus marquée 10 jours après, comme il est de règle quand apparaît dans ces délais habituels l'hépatite de cholastase.

Quant à la nature de cette obstruction cholédocienne, l'absence de tout antécédent lithiasique plaide contre l'hypothèse d'un calcul du cholédoque, et chez ce sujet âgé, dont l'état général décline rapidement, l'évolution sans rémission de l'ictère nous incline à pencher vers le diagnostic de compression néoplasique.

Néanmoins, il existe au début de l'ictère un mouvement fébrile, quelques douleurs dans l'hypocondre droit et la vésicule n'est pas perçue. Le malade, dans un état médiocre, n'est pas parvenu à avaler la sonde d'Einhorn, de sorte que l'on est privé des renseignements du tubage duodénal.

Aussi, en tout état de cause, décide-t-on d'intervenir.

L'intervention chirurgicale est pratiquée au 33^e jour de l'ictère dans le service du Dr Robert Monod, par le Dr Gozland.

A l'ouverture, on constate l'existence d'un foie volumineux, dur à la pression, régulier, sans bosselure. L'examen des voies biliaires montre que la vésicule n'est pas dilatée, mais que ses parois paraissent épaissies. La voie biliaire principale, qui n'est pas obstruée, paraît normale, de même que le pancréas.

On pratique néanmoins une cholécystostomie qui donne issue à quelques centimètres cubes de bile foncée. Dans les heures qui suivent l'opération, il ne s'écoulera pas de bile par la fistule vésiculaire.

Dès le lendemain, l'état du malade s'aggrave, sa température monte à 38°, il devient extrêmement oligurique, et il meurt 48 heures après l'intervention.

La vérification anatomique montre que le foie est gros, un peu dur à la coupe. Les voies biliaires sont complètement perméables à la sonde et aux liquides injectés. La vésicule est plutôt petite, avec des parois épaissies.

C'est l'examen histologique de la pièce qui a fourni les renseignements capitaux.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

1. *Le cholédoque.* — Plusieurs coupes ont été pratiquées à différents étages du cholédoque.

Dans sa portion intra-pancréatique et juxta-duodénale, le cholédoque, immédiatement avant son entrée dans l'ampoule de Vater, a une lumière extrêmement rétrécie et une paroi très sclérosée, qui s'est développée aux dépens de la tunique musculieuse qui est en voie d'atrophie. Dans cette paroi on trouve, incluses, des cavités glanduliformes qui ne semblent pas néoplasiques; mais à côté d'elles on trouve une infiltration diffuse de cellules épithéliales atypiques qui pourraient bien être la propagation à distance d'un épithélioma.

Tout autour le pancréas est relativement normal; cependant les acini sont en partie en voie de sclérose et on note en outre quelques foyers de cyto-stéato-nécrose; enfin les canaux pancréatiques sont remplis de débris éosinophiles sphacelés.

b) Au-dessus, dans son trajet extra-pancréatique, le cholédoque apparaît macroscopiquement sous forme d'un petit conduit nettement induré, mais, comme il a été dit plus haut, parfaitement perméable; l'examen histologique y révèle des lésions nouvelles qui siègent sur tout le trajet.

Ce sont : la lumière cholédocienne et libre, mais non

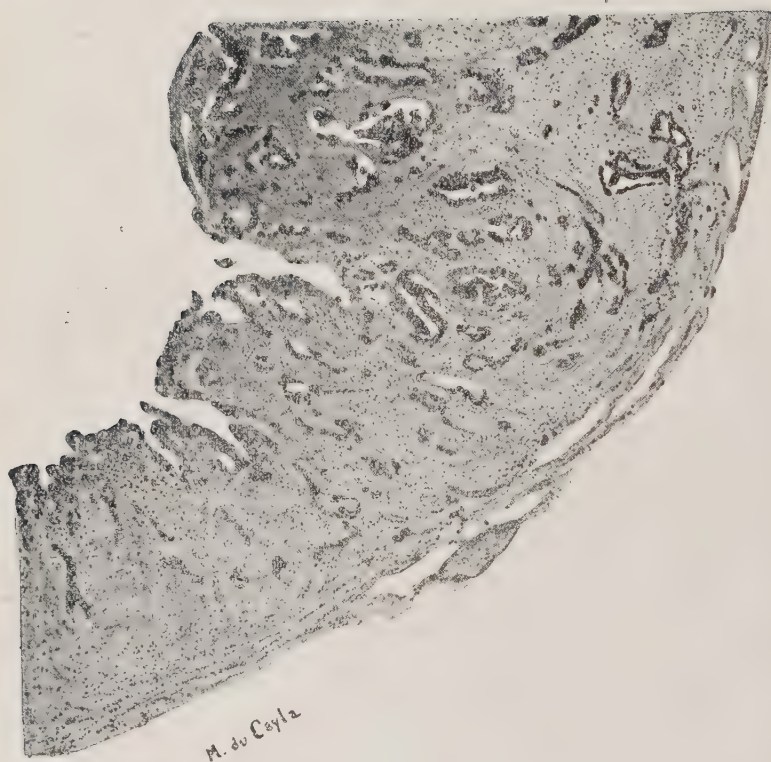


Fig. 1

arrondie, stellaire, avec des recessus comme si la paroi s'était boursouflée.

Vers la lumière, l'épithélium a disparu, probablement par nécrose cadavérique, mais on le retrouve, nécrosé, dans le fond des cryptes.

Immédiatement en bordure de la lumière siègent des amas de cellules qui sont de deux types :

Les uns, les plus rares, sont des glandes non néoplasiques, avec leurs cellules à noyau basal et à pôle apical muqueux.

Les autres, la majorité, ce sont des amas arrondis où l'on trouve des boyaux manifestement épithéliomateux, avec des monstruosité cellulaires, avec des mitoses atypiques et une anarchie structurale tout à fait révélatrices.

Ces amas sont presque tous localisés en bordure de la lumière, mais quelques-uns infiltrent la paroi et, accompagnés de cellules cancéreuses atypiques, vont jusqu'à la paroi conjunctivo-graisseuse externe, dans laquelle on note des cavités, probablement lymphatiques, envahies. Toutes ces lésions cancéreuses sont noyées dans un tissu conjonctif très dense, complètement dépourvu de fibres musculaires.

2. *La vésicule*, qui était petite et à parois épaisses, mais non apparemment cancéreuses, montre à l'examen histologique des altérations assez comparables.

Ici c'est la sclérose de la paroi qui prédomine, la tunique musculaire est très atrophiée.

A la place de l'épithélium vésiculaire et de ses villosités, on trouve une couche épaisse de tissu épithélial

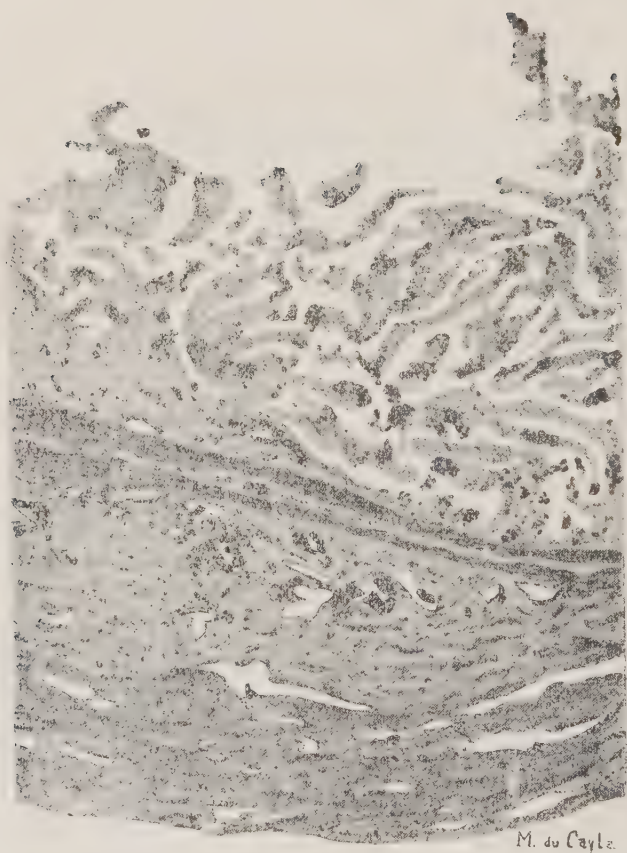


Fig. 2

presque complètement nécrotique, mais dans lequel des débris volumineux de cellules très abondantes et très atypiques signent la nature cancéreuse de la lésion.

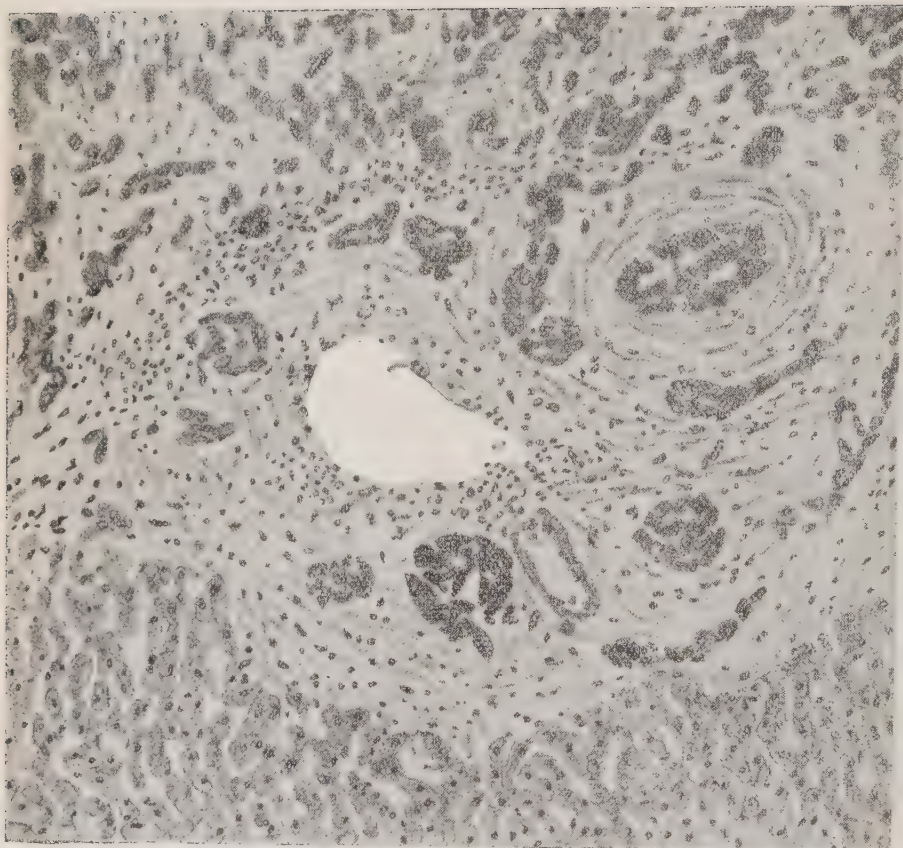
Dans la paroi vésiculaire, on trouve quelques boyaux épithéliomateux, dans les lymphatiques, mais ils sont relativement rares.

3. *Le col de la vésicule.* — L'examen histologique montre un canal cystique scléreux, indemne de lésions cancéreuses, mais tout autour le tissu conjonctif et le ganglion cystique sont envahis par l'épithélioma scléreux et adhérent au parenchyme hépatique.

4. *Le parenchyme hépatique* montre des espaces de Kiernan scléreux et dans lesquels sont disséminées de très nombreuses formations canaliculaires, exubérantes, et manifestement en dégénérescence cancéreuse. Les cellules, qui ont encore leur disposition de revêtement ont des noyaux de forme et de volume très variables et par endroits, s'étagent sur plusieurs couches, sans qu'on puisse invoquer une incidence de coupe.

A côté de ces formations canaliculaires, on note des aimas arrondis de cellules cancéreuses, de même structure que les canaux biliaires, et qui sont localisés peut-être dans un canal lymphatique.

Dans l'intervalle de ces espaces-porte scléreux et volumineux, le parenchyme hépatique présente des signes de cholostase avancée sans aspect d'hépatite diffuse, mais, en certains points, on note l'envahissement lobulaire par des boyaux épithéliomateux, véritable cancer secondaire du lobule.



M. ou Cayia

Fig. 3

OBSERVATION

DE MM. E. CHABROL ET R. WAITZ

Chez un homme de cinquante-deux ans, nous avons vu évoluer en moins de trois semaines un grand ictère cholurique et une carcinose aiguë du péritoine qui trouvaient leur origine dans une cancérisation massive de la totalité des voies biliaires : le cholédoque, le cystique, la vésicule, les ramifications canaliculaires de la zone de Kiernan, tous les canaux excréteurs de la bile étaient uniformément envahis par une tumeur ligueuse, qui respectait l'ampoule de Vater, le pancréas et le parenchyme du foie en dehors des espaces porte.

*
**

Chez ce malade, l'envahissement précoce du péritoine avait greffé le tableau d'une ascite libre sur le syndrome d'un ictère par rétention. Tout plaidait en faveur de la nature néoplasique de la jaunisse : son intensité, la dilatation de la vésicule, la décoloration complète des selles, l'amaigrissement considérable. Cependant on était surpris de découvrir dans l'hypochondre gauche une tumeur volumineuse qui rappelait une grosse rate par son pôle inférieur arrondi, sa surface externe régulière, son bord interne sillonné d'incisures; d'autre part, le liquide d'as-

cite jaune citrin ne renfermait aucun élément néoplasique.

En fait, cette grosse rate n'était autre qu'un placard épiploïque lardacé, où se révélait l'exubérance des métastases cancéreuses. Le grand épiploon, dont l'épaisseur atteignait 5 à 6 centimètres, était infiltré dans sa totalité; sa surface de section était littéralement criblée de nodosités blanchâtres, offrant le volume d'un pois, mais séparées par de larges tractus fibreux; certains de ces nodules se détachaient en relief suivant l'aspect classique de la carcinose miliaire aiguë du péritoine; plusieurs étaient le siège d'une nécrose hémorragique.

Malgré l'épaississement considérable du petit épiploon et l'envahissement du ligament cystico-colique, il nous fut relativement aisé de dégager les voies biliaires : triplées d'épaisseur, elles étaient dans leur ensemble injectées de suif. La vésicule anormalement distendue avait une coque blanchâtre; sa paroi cartonnée criait sous le couteau; elle ne s'affaissa point lorsqu'elle fut ouverte.

Le liquide muqueux et dépourvu de calculs qu'elle renfermait semblait à peine coloré par la bile; caractère important, la gangue de périhépatite qui la rattachait au foie respectait en profondeur le parenchyme de cet organe.

Le cholédoque, le cystique et l'hépatique se présentaient tous les trois comme de gros cordons rigides, dont le diamètre n'était pas inférieur à 10 millimètres. Leur coupe lardacée donna au raclage un suc laiteux et fit découvrir en leur centre un orifice relativement perméable. Ce fut seulement en territoire pancréatique, à

1 centimètre de la paroi duodénale, que nous pûmes constater l'oblitération complète des voies biliaires; le cordon néoplasique du cholédoque se renflait en ce point sous forme de massue; cependant, le pancréas adjacent était intact, de même que l'ampoule de Vater; nous eûmes ultérieurement la confirmation histologique.

A l'extrême opposé, le hile du foie offrait un remarquable enchevêtrement de cordons ligneux, où l'on reconnaissait sans trop de difficulté les branches d'origine du canal hépatique. Nous y cherchâmes en vain des ganglions isolés; la chaîne lymphatique du petit épiploon se confondait avec la gangue lardacée qui enveloppait les éléments du pédicule.

Cependant, les différentes sections du foie nous montraient sur le fond verdâtre d'un parenchyme distendu par la bile toute une série de nodules blanc jaunâtre, très différents au premier abord des métastases en taches de bougie que l'on a l'habitude d'observer dans les cancers secondaires de la glande hépatique. Ces taches étaient pour la plupart centrées par les espaces portobiliaires; elles entouraient l'orifice des canalicules, comme si l'enveloppe néoplasique, qui avait triplé d'épaisseur la paroi des grosses voies d'excrétion, s'était poursuivie en hauteur dans la gaine des canaux de moyen et petit calibre.

*
**

L'intérêt histologique de cette observation réside dans la remarquable uniformité des lésions que présentent le

cholédoque, le cystique et l'hépatique; sur toute leur étendue, ces trois canaux ont leur lumière presque complètement obstruée par des villosités de taille inégale qui émettent des ramifications en chou-fleur, mais dont la disposition est relativement régulière par rapport à leur axe lympho-conjonctif. Pour une même villosité, les cellules de la muqueuse de revêtement sont loin d'être identiques : certaines sont monstrueuses par la condensation et le volume de leur noyau irrégulier; d'autres ont un protoplasma anormalement ballonnisé; plusieurs renferment de la mucine.

La zone moyenne des trois conduits biliaires est envahie par des tubes épithéliaux ramifiées, disposés côte à côte, ayant comme bordure deux ou trois assises de hautes cellules en palissade. Dans l'intervalle de ces tubes, le tissu conjonctif très abondant mais lâche renferme çà et là des essaims de cellules néoplasiques agglomérées. A leur périphérie les gros canaux sont encerclés par une coque fibreuse où les éléments cancéreux paraissent beaucoup plus rares; on ne les découvre que dans la lumière des lymphatiques et dans les ganglions adjacents; les artères et les nerfs semblent respectés. Nous avons souligné précédemment l'intégrité parfaite de l'ampoule de Vater et du pancréas.

La vésicule transformée en une nappe de tissu conjonctif révèle à sa périphérie quelques traînées leucocytaires dissociant les fibres collagènes; c'est seulement dans le segment interne de la coupe que l'on découvre les boyaux cancéreux; le revêtement de la muqueuse a totalement disparu sur les préparations du foie; dans le

territoire immédiatement adjacent aux espace de Kiernan, on retrouve côte à côte les tubes ramifiés, tapissés de hautes cellules en palissade, que nous avons décrits dans la paroi des gros canaux excréteurs. L'aspect de leurs éléments ne permet guère de les confondre avec les canalicules biliaires proprement dits. Les lymphatiques qui les entourent sont d'ailleurs remplis d'éléments cancéreux; nous retrouvons même dans plusieurs veinules de grosses cellules endothéliales, ballonnées, dix fois plus volumineuses qu'une cellule hépatique normale.

Ce sont sans doute des manifestations d'ordre embolique, car elles sont entièrement comparables aux éléments cholédociens.

Aux confins des espaces-porte, l'envahissement du parenchyme hépatique est relativement discret; on observe seulement des foyers de nécrose qui caractérisent les grandes rétentions biliaires avec une surabondance anormale de pigments libres ou inclus dans les macrophages.

ANALYSE DES SYMPTOMES

L'étude de ces observations nous montre qu'elles ont réalisé cliniquement un tableau d'obstruction cholédocienne.

Début. — L'ictère, principal symptôme de la maladie, est aussi le premier en date d'apparition. Il s'installe assez brusquement; l'imprégnation biliaire est continue et progressive; aussi la teinte devient rapidement très accusée, jaune brun.

Les selles sont complètement décolorées, presque blanches. La présence de pigments biliaires dans le sang et leur fixation dans l'épaisseur des téguments s'accompagne des troubles ordinaires :

bradycardie, peu accentuée;

prurit intense.

Les urines sont très colorées, la rétention saline s'y traduit par la présence abondante de sels biliaires.

Le Foie. — C'est un foie de cholostase, ce foie spécial sur lequel M. Brule et ses élèves ont insisté dernièrement.

Il est augmenté de volume, mais régulier et uniformément hypertrophié. Le bord inférieur net, palpable, n'est pas tranchant. Ce foie de rétention biliaire ressemble beaucoup au foie de rétention vasculaire.

Cette hépatomégalie permet le diagnostic différentiel

avec les hépatites. Dans la cirrhose hypertrophique, il n'y a d'ailleurs pas de rétention biliaire complète et le foie est dur, gros, lisse, son bord inférieur est tranchant et saillant.

Dans les ictères infectieux, le foie garde le plus souvent des caractères normaux.

Même quand il est hypertrophié (spirochétose), il l'est moins, l'augmentation de volume n'est pas proportionnelle à la rétention biliaire, et la palpation ne donne pas cette impression de tension qu'on voit dans les foies de stase biliaire et vasculaire.

La Vésicule. — L'étude clinique de la vésicule se superpose à son étude anatomique. La loi de Courvoisier-Terrier pourra être mise en défaut et la vésicule n'est pas toujours palpable. Il est vrai que ces auteurs avaient en vue les obstructions cancéreuses du cholédoque.

Etat général. — C'est celui des affections cancéreuses, rendu plus saisissant par la présence de l'ictère et l'accentuation des phénomènes asthéniques qui l'accompagne d'ordinaire.

L'amaigrissement progressif tend vers une véritable cachexie. La température est normale, ou même augmentée comme dans les cancers du foie, et nous ne notons pas ici de l'hypothermie, comme dans certains cas de cancer du pancréas.

ÉVOLUTION

— La marche de l'affection est continue, progressive, comme dans toutes les affections cancéreuses.

L'ictère apparaît brusquement, et fonce rapidement sans aucune rémission. Le malade devient rapidement cachectique, et meurt au 35^e jour dans notre observation, au 20^e jour dans celle de M. Chabrol.

La durée de l'affection est donc assez courte. Une fois l'ictère apparu, l'évolution est rapide même pour un ictère néoplasique.

Cette évolution rapide pose des problèmes de diagnostic difficiles à résoudre, puisque le tout évolue en moins de six semaines, qui seraient classiquement les délais nécessaires pour éliminer les ictères catarrhaux infectieux.

Ce point assez particulier nous paraît très intéressant. Dans tous les cas de cancer des voies biliaires extra-hépatiques, nous voyons apparaître un syndrome de rétention biliaire, mais qui s'installe lentement. La durée totale de la maladie est en moyenne, d'après MM. Devic et Gallavardin, de 4 à 8 mois. Ici, l'ictère apparaît brusquement, l'évolution se fait extrêmement vite. *Ce sont presque des formes subaiguës.*

C'est dire tout l'intérêt que prennent certains moyens de diagnostic précoce, en particulier certaines explora-

tions de la diurèse, qui apportent des renseignements précieux.

Et précisément, on a étudié chez notre malade le transit de l'eau au moyen de l'épreuve de Vaquez et Cottet.

*
**

L'ETUDE DES TROUBLES DU TRANSIT DE L'EAU offre un particulier intérêt au cours des affections hépatiques.

C'est aux travaux de Gilbert et M. Villaret qu'on doit la connaissance des perturbations du débit urinaire chez les hépatiques, en particulier au cours des cirrhoses.

Plus récemment, M. Villaret, avec Justin-Besançon et René Fauvert, ont repris l'étude du rôle mécanique du foie dans le transit et la répartition de l'eau.

A l'étranger, Adler étudie en 1923 l'épreuve de Volhard chez les hépatiques.

En France, Brule et Jean Cottet ont appliqué l'épreuve de diurèse provoquée de Vaquez et Jules Cottet au diagnostic différentiel des ictères par hépatite et des ictères par obstruction cholédocienne.

Ce sont les résultats de cette épreuve qui ont revêtu chez notre malade un intérêt particulier.

Cette épreuve a donné des résultats intéressants, puisqu'au 14^e jour de l'ictère, elle a montré qu'il n'existait qu'un trouble léger du transit de l'eau : la réponse polyurique n'est pas franche, mais la chute de la densité est extrêmement nette de 1014 à 1006.

Le résultat de cette épreuve a été considéré comme

apportant un élément de valeur au diagnostic d'ictère par rétention, en permettant d'éliminer une hépatite.

Répétée 12 jours après, au 26^e jour de l'ictère, cette même épreuve a montré un trouble plus marqué du transit de l'eau : réponse polyurique faible, avec densité variant à peine de 1014 à 1013.

Or, cette évolution est la règle en cas d'ictère par obstruction cholédocienne, les troubles de la diurèse provoquée s'accroissant à mesure que la rétention biliaire entraîne des troubles progressivement plus marqués du fonctionnement hépatique. Au contraire, dans l'ictère catarrhal prolongé, alors que l'épreuve est extrêmement perturbée dès le début, elle tend à s'améliorer dans les jours qui précèdent la guérison clinique.

Ainsi donc l'allure clinique de l'affection, les résultats de l'épreuve de diurèse provoquée, s'associaient pour confirmer le diagnostic d'obstruction des voies biliaires.

C'est dire avec quelle surprise furent accueillies les constatations anatomiques qui, à l'autopsie, montraient la parfaite perméabilité de la voie biliaire principale, depuis sa sortie du foie jusqu'au duodénum.

En effet, le passage d'une sonde et l'injection d'une pâte colorée montraient l'absence d'obstacles sur tout le trajet hépto-cholédocien.

L'étude histologique est venue rectifier ces démentis apparents infligés à la clinique et à l'exploration fonctionnelle du transit de l'eau, en montrant que, pour siéger sur les voies biliaires intra-hépatiques, l'obstacle n'existait pas moins, déterminant un ictère par réten-

tion, de mécanisme identique à celui de l'obstruction cholédocienne.

Il nous a paru particulièrement intéressant d'insister sur la confirmation que ce cas d'apparence paradoxale apporte à la valeur de l'étude du transit de l'eau dans les ictères, sur laquelle ont encore insisté récemment MM. Brule et Cottet.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'étude anatomo-pathologique du cancer des voies biliaires intra-hépatiques est particulièrement intéressante.

Ce qui caractérise notre observation, c'est l'absence de tumeur localisée, et l'on pouvait même penser, d'après l'aspect macroscopique, à l'absence d'obstruction des voies biliaires. La cancérisation des conduits biliaires est totale, et nous ne trouvons pas, comme dans les cas publiés de cancer des voies biliaires extra-hépatiques, les petites tumeurs du volume d'un pois ou d'une noisette, ou encore ayant l'aspect d'une virole très limitée, très serrée, englobant telle ou telle portion des voies biliaires comme un anneau.

La lumière des conduits biliaires extra-hépatiques, tout en étant rétrécie, garde toute sa perméabilité, comme le démontraient le passage d'une sonde et l'injection d'une pâte colorée.

La paroi elle-même, très sclérosée, montre, immédiatement en bordure de la lumière, des boyaux épithéliomateux, avec des monstruosités cellulaires et des mitoses atypiques.

Quelques-uns de ces amas infiltrèrent la paroi, jusqu'à la couche conjonctive externe.

Le parenchyme hépatique présente un véritable cancer secondaire du lobule, réalisé par l'envahissement lobulaire par des boyaux épithéliomateux.

Dans les espaces de Kiernan, on note des formations canaliculaires en dégénérescence cancéreuse, et à côté d'elles, des amas arrondis de cellules cancéreuses, de même structure que les canaux biliaires.

L'observation de MM. Chabrol et Waitz, si elle présente quelques analogies, diffère sur un certain nombre de points de la nôtre.

L'atteinte de la totalité des voies biliaires est massive, et on note une oblitération complète du cholédoque, en territoire pancréatique, à 1 centimètre de la paroi duodénale.

En outre, la cancérisation revêt ici une forme singulière : elle se traduit sur toute la hauteur des voies biliaires par une double série d'éléments néoplasiques :

d'une part, la lumière des trois canaux : cholédoque, cystique, hépatique est obstruée par des villosités ramifiées, dont les cellules de la muqueuse de revêtement sont, les unes monstrueuses et à noyau irrégulier, les autres à protoplasma anormalement ballonné.

d'autre part, la zone moyenne des trois conduits biliaires est envahie par des tubes épithéliaux, ayant comme bordure deux ou trois assises de hautes cellules en palissade.

Sur les préparations du foie, immédiatement adjacents aux espaces de Kiernan, on retrouve les tubes ramifiés tapissés de hautes cellules en palissade. Les lymphatiques qui les entourent sont remplis d'éléments cancéreux et dans quelques veinules on retrouve de grosses cellules endothéliales, ballonnées.

Nous sommes donc en présence, dans un cas, d'un

épithélioma diffus, squirreux des voies biliaires intra-hépatiques, du cholédoque et de la vésicule qui ont entraîné secondairement une stase biliaire à peu près purement mécanique, et tardivement un envahissement du parenchyme hépatique par des cellules cancéreuses. Dans l'autre, une cancérisation se traduisant par une double série d'éléments néoplasiques : des tubulures épithéliales cylindriques et d'énormes cellules ballonnisées.

L'ORIGINE, le point de départ du cancer est également difficile à préciser.

Est-ce un cancer des voies biliaires extra-hépatiques qui aurait envahi secondairement les éléments intra-hépatiques des espaces-porte par les gâines gliesoniennes (artères, veines, canaux biliaires sont envahis) par un mécanisme qui est connu actuellement des métastases lymphatiques rétrogrades?

Est-ce, au contraire, un cancer des voies biliaires intra-hépatiques qui aurait métastasé en-dessous?

Est-ce un cancer généralisé de l'arbre biliaire?

Tout est plausible, mais non démontrable.

La diffusion des lésions est telle qu'il est impossible de dire où a exactement débuté cette « angiocholite cancéreuse généralisée » (Chabrol).

ETAT DES DIFFERENTS VISCERES

Le foie est augmenté de volume, cette hypertrophie est le fait de la rétention biliaire. Mais l'hypertrophie du foie se rencontre aussi bien dans le cancer du canal hépatique ou du confluent que du cholédoque : ce ne peut donc être un élément de diagnostic différentiel du siège précis du néoplasme des canaux biliaires.

La rate n'est pas hypertrophiée.

Le pancréas est relativement normal. On note cependant que les acini sont en partie en voie de nécrose et on trouve quelques foyers de cyto-stéato-nécrose. Les canaux pancréatiques sont remplis de débris éosinophiles sphacelés.

CONCLUSIONS

1° Nous rapportons ici une observation particulièrement rare d'épithélioma des voies biliaires intra-hépatiques;

2° Au point de vue anatomo-pathologique, ce qui fait sa particularité, c'est la localisation pratiquement élective à l'ensemble des ramifications canaliculaires de la zone de Kiernan, véritable angiocholite cancéreuse, dont la diffusion contraste avec l'absence d'atteinte de la cellule hépatique;

3° Au point de vue clinique, il est intéressant de noter que le tableau d'ictère par rétention est réalisé uniquement par l'atteinte des voies biliaires intra-hépatiques, la voie biliaire principale étant restée perméable;

4° Le tableau d'ictère par rétention comporte les particularités suivantes : le début brusque, l'évolution véritablement subaiguë, l'altération très marquée de l'état général;

5° Cette rapidité d'évolution clinique donne toute sa valeur aux épreuves qui permettent le diagnostic précoce de l'obstruction biliaire.

L'étude anatomique de notre malade apporte une confirmation nouvelle à la valeur de l'examen du transit de l'eau comme test de discrimination entre les ictères par hépatite et les ictères par obstruction.

Vu : le Doyen
G. ROUSSY

Vu : Le Président de la Thèse :
Maurice VILLARET.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
S. CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

CANCER PRIMITIF DES VOIES BILIAIRES

- ADLER A. — L'influence du foie sur le transit de l'eau. (Klin. Wochen., 22 octobre 1923, n° 43.)
- BERNHEIM-SIMON. — Sur deux cas de cancer primitif des voies biliaires. (Revue Méd. de l'Est, 1887.)
- BEZANÇON. — Ictère chronique par rétention biliaire. Obstruction du canal hépatique au niveau du hile. (Société anatomique, novembre 1893.)
- BERTOLINI. — Cancer des voies biliaires extra-hépatiques. (Archivio italiano di chirurgia, vol. XVI, novembre 1926.)
- BOSCO. — Le cancer du canal hépatique. (Revista medica Latino-Americana, Buenos-Ayres, nov. 1931.)
- BOSQUET. — Tubage duodénal et obstruction néoplasique des voies biliaires. (Le Scalpel, Bruxelles, n° 11, 12 mars 1927.)
- BRENNER. — Ueber das primäre Carcinom des Ductus choledocus. (Virchow's Archiv, p. 253.)
- CADÉ-PALLASSE. — Cancer primitif des voies biliaires. Confluent cholédoco-hépatico-cystique. (Lyon Médical, 1908.)

- CASTEX. — Carcinoma de las vias biliares. (Prensa med. Argentina, Buenos-Ayres, 1916-1917.)
- CHAPPET. — Cancer épithélial primitif du cholédoque. (Lyon Méd., 1894.)
- CHOUPPE. — Carcinome du canal cholédoque. (Bull. Société Anat., 1877.)
- CLAISSE. — Cancer primitif des voies biliaires. (Bull. société méd. hôpitaux, 1897.)
- Et. CHABROL-R. WAITZ. — Le cancer diffus de la totalité des voies biliaires. (Bulletins et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, n° 30, 5 déc. 1932, 25 nov. 1932.)
- CARNOT-HANOTTE-LIBERT. — La dissociation cholé-lipasique dans les néoplasmes biliaires. (Paris Médical, 19 mai 1928, p. 462.)
- H.-W. COATES. — Cancer and gall-bladder 7 years, after removal of stone. (Clin. J. 58 : 54, 30 janvier 1929.)
- DAVID. — Carcinome des canaux hépatiques. (Annals of surgery, page 381, n° 3, sept. 1932.)
- DEVIC-GALLAVARDIN. — Etude sur le cancer primitif des canaux biliaires (cholédoque, hépatique, cystique). (Revue de Méd., 1901.)
- DURAND-FARDEL. — Cancer de l'ampoule de Vater. (Presse Méd., 1896, p. 285.)
- DUCUING-PLANQUES. — Cancer des voies biliaires principales. (Gazette Méd. de France, n° 7, avril 1930.)
- DUPLANT. — Epithélio-sarcome des voies biliaires. (Assoc. franç. pour l'étude du cancer. Bulletin de l'Assoc., an XVII, t. XIII, n° 9, décembre 1924.)

- DEETJEN. — Ein Fall von primären Krebs des Ductus choledocus. (Deutsch. Archiv f. kl. Med., 1895, p. 211.)
- ESTELL LEE-TOTTEN. — Cancer primitif du canal cholédoque. (Annals of Surgery, Philadelphie, n° 6, juin 1934.)
- EWING. — Neoplastic diseases. (Ed. 3, 1928, W. B. Saunders Co., pp. 741-743.)
- FELDMAN W.-H. — Adenocarcinoma of gallbladder of cow. (J. Cancer, Research, juin 1928.)
- W.-E. FOGGIE-G.-R. TUDHOPE. — Secondary carcinoma of lung, with inconspicuous primary in gallbladder. (Edimbourg, M. J. 27; 632-637, nov. 1930.)
- FOURGUE-LAPEYRIE. — Cancer primitif des voies biliaires (Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier, janvier 1928, p. 45.)
- G. FERRARIO. — Diagnostic différentiel du siège de l'occlusion des voies biliaires à propos d'un cas de cancer primitif. (La Clinica medica Italiano, septembre 1931.)
- GALAVARDIN. — Cancer primitif des canaux biliaires. (Lyon Méd., 1907, n° 27.)
- GILBERT-CLAUDE. — Cancer des voies biliaires par effraction dans le cancer primitif du foie. (Archives gén. de méd., 1895.)
- GRIFFON-DARTIGUES. — Epithélioma du cholédoque. (Bull. Soc. Anat., nov. 1896.)
- GAMNA. — La diagnosi dei carcinomi delle vie biliari, e del fegato. (Minerva Medica, v. 1925, n° 35 bis, 30 déc., p. 53.)

- E. GIAJA. — Sul carcinoma della cistifellea (contributo anatomo-pathologico e clinico). (Arch. Ital. di chir. 28 : 603-620, 1931.)
- E.-A. GRAHAM. — Prevention of carcinoma of gallbladder. (Annals of Surgery, 93 : 317-322, janvier 1931.)
- GILBERT A.-VILLARET M. — L'opsiurie expérimentale. (C. R. des séances de la Soc. de biol., 1906.)
- GILBERT A.-VILLARET M. — La circulation portorénale et ses modifications dans les affections hépatiques. (Arch. de méd. expér., n° 3, mai 1906.)
- GILBERT A.-VILLARET M. — Contribution à l'étude du syndrome d'hypertension portale. L'opsiurie hépatique expérimentale par ligature de la veine porte. (C. R. Soc. de biol., 23 juin 1906.)
- GILBERT A.-VILLARET M. — Sur quelques particularités de la circulation veineuse intra-hépatique. (C. R. Soc. de biol., 24 nov. 1906.)
- GILBERT A.-VILLARET M. — Action directe du foie sur la progression de son courant sanguin. (C. R. Soc. de biol., 19 juin 1909.)
- GILBERT A.-VILLARET M. — Considérations sur la possibilité de l'expulsion transhépatique à contre-courant d'une injection poussée dans les veines sus-hépatiques. (C. R. Soc. de biol., 24 juillet 1909.)
- GILBERT A.-VILLARET M. — Recherches sur la circulation hépatique. (Arch. de méd. expér. et d'anat. path., juillet 1909.)
- GILBERT A.-VILLARET M. — Quelques particularités sur la structure des veines sus-hépatiques, notamment chez le chien. (C. R. Soc. de biol., 3 juillet 1909.)

GILBERT A.-VILLARET M. — Les troubles de la diurèse dans les affections hépatiques. (C. R. du XII^e Congrès de méd., Lyon, 1911.)

GILBERT A.-VILLARET M. — Modifications du débit urinaire au cours des maladies du foie. (Paris Médical, décembre 1912.)

HOWALD. — Das primäre Carcinom des Ductus hepaticus and choledocus. (In. Dissertation, Bonn, 1893.)

HELLNER. — Le cancer du canal cystique. (Bruns' Beiträge zur klinischen chirurgie. Tome CXXXIV, fascicule 4, p. 554-561.)

JOURDAIN. — Cancer primitif des voies biliaires. (Bull. Soc. Anat., 1891.)

JUNQUET. — Cancer du pancréas et des voies biliaires. (Thèse Lyon, 1907.)

KINSLEY RENSHAW. — Néoplasmes malins des voies biliaires extra-hépatiques. (Annals of Surgery, Londres, août 1922.)

KRAUSE. — Ein Fall von primären Krebs des Duct choledocus infolge einer im letzteren eingekeilten Gallenstein. (Prager med. Woch, 1884, n^o 49.)

LACROIX. — Cancer des voies biliaires. (Journal de Méd. Bordeaux, 1913.)

LAMPERT-Mc. FETRIDGE. — Carcinoma of the hepatic duct with the report of an additional case. (The american Journal of cancer, n^o 3, july 1934.)

LAUGIER. — Rétrécissement cancéreux des voies biliaires. (Bull. Soc. Anat., 1867.)

LECENE-PAGNIEZ. — Deux nouveaux cas de cancer

- juxta-hépatique des voies biliaires. (Archives gén. de méd., 1901.)
- LECLERC. — Un cas de cancer du cholédoque. (Lyon Méd., 1910.)
- LIBERT. — Tubage duodénal dans les cancers biliaires.
- MOONS. — Trois cas de cancer des voies biliaires. (Bruxelles méd. An. V, n° 10, 4 janvier 1925.)
- MOSTO. — Cancer primitif du cholédoque (La Semana Medica., Buenos-Ayres, oct. 1925.)
- MARSHALL. — Tumeurs des voies biliaires. (Surgery, gynecology and obstetrics, Chicago, n° 1, janvier 1932.)
- MILLES-KOUCKY. — Cancer du canal hépatique (Annals of Surgery, oct. 1931.)
- MASCIOTTRA-ETCHEVENY. — Epithélioma des voies biliaires et épithélioma kystique du pancréas. (Revista médico-quirurgica de patologia femenina, Buenos-Ayres, n° 22, août 1934.)
- MUSSER J.-H. — Primary cancer off. gallbladder and bile ducts. (Boston. M. et S. J. 121 : 581, 1889.)
- NETTER. — Cancer des voies biliaires (Bull. Soc. Anat., 1889, n° 36.)
- NIEMEYER. — Ein Beitrag zur Kasuistik der Geschwülste der Gallenblase und Gallenwege. (In. Dissertation Würzburg, 1888.)
- PALLASSE-PERRET. — Cancer du confluent des voies biliaires (Lyon Méd., 1912, n° 19.)
- PAROT. — Cancer primitif du canal hépatique. (Lyon Méd., 1904.)
- PLANTEAU-COCHEZ. — Cancer primitif, juxta-hépatique. (Revue de Méd., 1903.)

- PRAT. — Deux cas de cancer des voies biliaires principales. (Analy de la Facultad de Medecina, Montevideo, n^{os} 3 et 4, mars et avril 1923.)
- PRENOLI. — Cancer du carrefour hépato-cystico-choledocien. (Boletines de la Societad de cirurgia de Rosario, n^o 8, octobre 1934.)
- V. PLIVERIC (Zagreb). — Contribution clinique à l'étude des cancers du confluent biliaire. (Zentralblatt für chirurgie, janvier 1928.)
- RENSHAW. — Malignant neoplasms of extra-hepatic biliary ducts. (Annals of Surgery, 76: 205, 1922, Bibl.).
- RHEUTTER-REBATTU. — Cancer primitif des canaux biliaires (Gazette des Hôpitaux, 1908.)
- ROLLESTON-Mc NEE J.-W. — Diseases of the liver, gallbladder and bile ducts. (Ed. 3, 1929, London.)
- RABINOWITCH-R.-S. KIEFFER. — Squamous celle carcinoma of gallbladder. (Surgery, gynec. et obstet. 52 : 831, 835, avr. 1931.)
- RAMLAU-HANSEN. — Cancers primitifs des voies biliaires extra-hépatiques. (Hospital stidende (Copenhague), n^o 49, déc. 1930.)
- ROSENSTEIN. — Icterus durch Cancroid des Ductus choledocus. (Berlin, Kl. Woch, 1864, n^o 34.)
- SCHUPPLER (Wien). — Un cas de myosarcome primitif du canal cholédoque. (Wiener klinische Wochenschrift, n^o 13, 30 mars 1934.)
- STARR JUDD-GRAY. — Cancer de la vésicule biliaire et des voies biliaires. (Surgery, gynec. and obstet., Chicago, sept. 1932.)
- SCHAPIRO. — Les tumeurs des voies biliaires extra-hépatiques. (Annals of Surgery, juillet 1931.)

- SHIRAI. — Deux cas de cancer primitif du cholédoque. (Kyoto Ikadaigaku Zasshi, septembre 1935.)
- SALMON. — Cancer des canaux biliaires. (Le Journal de Médecine Française, août 1930.)
- SCHMITT. — Das primäre Carcinom des Ductus hepaticus und choledocus. (In. Dissertation, Giessen, 1892.)
- SCHUPPEL. — Ueber Erkrankung der Gallenwege. (In Handbuch der sp. Pathol. und Th. von Ziemssen, 1878, VIII, page 71.)
- TERRIER-AUVRAY. — Tumeur des voies biliaires. (Revue de Chirurgie, 1900.)
- THEVENOD-FINK. — Carcinome des voies biliaires avec métastases multiples. (Revue Méd. de la Suisse Romande, n° 5, avril 1926.)
- J.-M. TURNER. — Primary carcinoma of gallbladder. (Guy's Hosp Rep. 78 : 364-366, juillet 1928.)
- VANDER VEER-NELMS. — Primary carcinoma of the hepatic duct. (Annals Surgery, 87 : 157, 1928.)
- VILLARET M. — Les troubles du débit urinaire dans les affections hépatiques et en particulier dans les cirrhoses alcooliques. (Thèse de Paris, 1906.)
- VILLARET M.-BENARD H. — Les troubles du métabolisme de l'eau chez les hépatiques. (Progrès Médical, 12 novembre 1927, n° 46.)
- VILLARET M.-L. Justin BESANÇON-R. FAUVERT. — Le rôle mécanique du foie dans le transit et la répartition organique de l'eau. (Rapport présenté au Congrès d'Evian, 18 et 20 septembre 1933.)
- VILLARET M.-BENARD H. — Recherche sur l'hydrémie au cours des ascites. (C. R. Soc. de biol., 16 mars 1914.)

VILLARET M.-BENARD H.-BIANCANI. — Contribution à l'étude des œdèmes d'origine hépatique. (Paris Médical, 31 octobre 1925.)

WETTMANN. — Diagnostic du carcinome des voies biliaires et du foie. (Wiener klinische wochenschrift, n° 31, août 1933.)

WYEGSCHANIN. — Ueber primäre bösartige Neubildung des Ductus hepatici. (Frankfurt, Ztch. für Path. 35 : 417, 1927.)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	9
Historique	11
Observations	13
Analyse des symptômes	28
Evolution	30
Anatomie pathologique	34
Etat des différents viscères	37
Conclusions	38
Bibliographie	39